

BEST AVAILABLE COPY

MODULARIO
I.C.A. - 101

REC'D	27 FEB 2004
WIPO	PCT



PCP

03 / 14740

Mod. C.E. - 1-47

Rec'd PCT/PTO 21 JUN 2005

10/540139

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per *Invenzione Industriale*

N. MI2002 A 002748

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

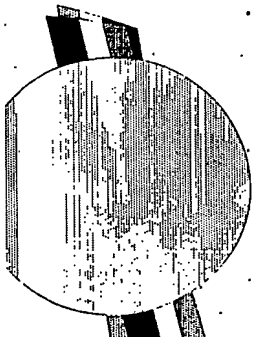
13 GEN. 2004

Roma, li

Per IL DIRIGENTE

Paola Giuliano

Dr.ssa Paola Giuliano



2509PTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002748 REG. A

DATA DI DEPOSITO 23/12/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

B. TITOLO

Dispersioni solide stabilizzate di farmaco in un carrier organico e procedimento per la loro preparazione

L. RIASSUNTO

Si descrivono nuove dispersioni solide di farmaci in cui il farmaco è presente in forma amorfa e disperso massivamente (in-bulk) all'interno delle particelle di un carrier organico. Queste dispersioni sono ottenibili miscelando tra loro il farmaco ed il carrier organico in particolari condizioni sperimentali, ed applicando alla miscela un campo elettromagnetico oscillante, a frequenze appartenenti alla regione delle microonde.

Rispetto alle tecniche note, la presente invenzione consente di aumentare la quantità di farmaco incorporato in forma amorfa nel carrier, e di aumentare la stabilità fisica della fase amorfa. Ciò è particolarmente utile nella preparazione di composizioni farmaceutiche a base di farmaci di natura cristallina, i quali sono notoriamente poco solubili in acqua: grazie al quantitativo elevato e stabile di farmaco in forma amorfa, le formulazioni risultanti hanno un effetto più rapido ed intenso, e sono dotate di maggiore biodisponibilità.



M. DISEGNO

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

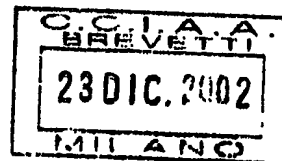
"DISPERSIONI SOLIDE STABILIZZATE DI FARMACO IN UN CARRIER ORGANICO E PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE"

a nome di EURAND INTERNATIONAL S.p.A.

con sede in MILANO

MI 2002 A 0 0 2 7 4 8

Inventori designati : COLOMBO Italo, GERVASONI Dario



CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda il campo delle composizioni farmaceutiche a rapido effetto e dotate di elevata biodisponibilità. Si descrive la preparazione di nuovi composti farmaco-carrier (dispersioni solide stabilizzate) in cui il farmaco è disperso massivamente (in bulk) in forma amorfa all'interno di un carrier organico.

TECNICA ANTERIORE

L'ottenimento di composizioni farmaceutiche di pronto impiego, che assicurino un'elevata cinetica di solubilizzazione del principio attivo e quindi un'elevata biodisponibilità subito dopo la somministrazione, è un obiettivo importante in tecnica farmaceutica; tale necessità è particolarmente sentita nel caso di principi attivi poco solubili in acqua, i quali hanno notoriamente una bassa biodisponibilità.

Molti principi attivi scarsamente solubili in acqua sono presenti allo stato cristallino: un sistema per migliorare la solubilità di questo gruppo di farmaci è quello di destrutturare il reticolo cristallino, rendendoli amorfi: infatti una sostanza allo stato amorfo presenta sia una maggior solubilità sia una maggiore cinetica di dissoluzione in acqua rispetto alla

corrispondente fase cristallina. Il motivo di ciò risiede nel fatto che mentre la dissoluzione di un cristallo richiede un intervento addizionale da parte del solvente per rompere i legami intermolecolari nel reticolo cristallino, tale intervento non è richiesto nel caso della forma amorfa: in quest'ultimo caso il procedimento di dissoluzione richiede meno energia e la dissoluzione ha luogo più rapidamente.

I procedimenti di amorfizzazione di farmaci cristallini sono noti da molto tempo (Yu L., *Amorphous pharmaceutical solids: preparation characterization and stabilization*. *Adv. Drug. Delivery Rev.*, 2001, **48**, p. 27-42.). Tuttavia, a causa della maggiore stabilità del cristallo, (una forma fisica a minor energia libera e quindi termodinamicamente più stabile) i farmaci amorfizzati sono poco stabili (fase metastabile) e tendono facilmente a ricristallizzare, perdendo così la maggior solubilità temporaneamente acquisita.

Al fine di limitare questo fenomeno, e' stato proposto di fare depositare il principio attivo amorfo su dei carrier farmaceutici: in questo caso le forze di interazione farmaco-carrier limitano la tendenza alla riaggregazione delle molecole in fase amorfa, che risultano così maggiormente stabili. Per ottenere ciò, sono state proposti procedimenti di "solvent deposition", secondo cui i principi attivi vengono inizialmente sciolti in un opportuno solvente; si aggiungono a questa soluzione particelle insolubili di carrier, e quindi si evapora il solvente, facendo così precipitare il farmaco in forma amorfa sul carrier.

Queste soluzioni sono tuttavia solo parzialmente efficaci, in quanto portano a percentuali di amorfizzazione non elevate; inoltre, il farmaco

rimane depositato solo sulla superficie esterna delle particelle del carrier cioè non distribuito all'interno (in bulk) delle particelle stesse (*International Journal of Pharmaceutics*, 33, 1986, p. 115-124): il farmaco disposto in superficie manifesta ancora una notevole libertà di riaggregazione riformando facilmente strutture cristalline. Recentemente alcuni autori (*Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24(4), 1998, p.359-363) hanno proposto l'impiego di microonde per aumentare la solubilità di farmaci cristallini: il procedimento prevede la miscelazione di farmaco con un carrier inorganico ad elevata area superficiale (biossido di silicio), e l'esposizione alle microonde; tuttavia, anche in questo caso si ottengono dei composti, denominati dagli autori "*surface solid dispersions*", in cui il farmaco amorfizzato è localizzato sulla superficie delle particelle del carrier. Anche in questo caso si presentano le limitazioni dei sistemi precedenti, ossia il farmaco viene depositato solo sulla superficie esterna delle particelle di carrier, ed è quindi ancora soggetto ai fenomeni di ricristallizzazione.

Sinteticamente, tutti i sistemi sopra visti non permettono di ottenere un'elevata quantità di farmaco amorfizzato ed al contempo un'elevata stabilizzazione dello stesso. A tale necessità risponde efficacemente la presente invenzione.

SOMMARIO

E' stato ora sorprendentemente trovato che quando un principio attivo viene miscelato con un carrier organico e poi trattato con un campo elettromagnetico oscillante a frequenze appartenenti alla regione delle microonde, si ottiene un composto farmaco-carrier in cui il farmaco è

amorfizzato in quantità più elevate ed in forma più stabile, rispetto a quanto ottenuto dalle tecniche precedenti.

Nella presente invenzione il trattamento con microonde viene effettuato su miscele omogenee di farmaco e carrier preumidificate con quantità opportune di solvente, oppure su miscele farmaco-carrier allo stato secco, poste su supporti a base di un materiale dielettrico che accoppia con le microonde, quale ad esempio il politetrafluoroetilene caricato con grafite.

In particolare, i composti ottenuti secondo la presente invenzione, qui identificati come "dispersioni solide stabilizzate", sono caratterizzati dal contenere un quantitativo di farmaco amorfizzato superiore al 50 % in peso rispetto al totale di principio attivo presente, e dal fatto che il farmaco è disperso anche all'interno (in-bulk) delle particelle di carrier, dunque non solo sulla superficie esterna delle stesse.

La presente tecnica di dispersione in-bulk del principio attivo in forma amorfa si è rivelata particolarmente efficace ed utile nel caso di farmaci poco solubili in acqua, permettendo così di aumentarne le caratteristiche di solubilità e biodisponibilità in tempi rapidi dopo la somministrazione.



DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: rette di taratura per i sistemi Ibuprofene β -ciclodestrina, Ibuprofene Crosspovidone e Nifedipina Crosspovidone.

● : Ibuprofene / beta-Ciclodestrina

■ : Ibuprofene / crosspovidone

▲ : Nifedipina / corspovidone

Figura 2: profili di potenza (—) e temperatura (—) ottenuti nel trattamento del campione PVP/Nif01.

Figura 3: profili di potenza (—) e temperatura (—) ottenuti trattamento del campione PVP/Nim06.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Un primo oggetto dell'invenzione è costituito da nuovi composti contenenti un principio attivo disperso in un carrier organico, in cui il principio attivo è:

- presente in forma amorfa in quantitativo superiore o uguale al 50 % in peso rispetto al totale di principio attivo presente nel composito, e
- disperso massivamente ("in-bulk") nelle particelle del suddetto carrier.

Per "principio attivo in forma amorfa" si intende il principio attivo quando presente in forma di clusters molecolari la cui organizzazione strutturale non è evidenziabile con tecniche di diffrazione X (PXRD) o di calorimetria differenziale a scansione (DSC). Compositi preferiti sono quelli che contengono almeno il 75%, o più preferibilmente almeno l'85% di farmaco in forma amorfa; compositi in cui il farmaco è presente al 100% in forma amorfa sono stati ottenuti con la presente invenzione, e sono descritti nella parte sperimentale.

Per "disperso massivamente (o in-bulk)" si intende il fatto che il farmaco è depositato non solo sulla superficie delle particelle di carrier, ma anche all'interno delle stesse: nella presente invenzione il farmaco viene fatto diffondere nelle particelle del carrier e stabilizzato "in situ".

Il carrier organico è preferibilmente scelto tra un polimero reticolato insolubile, un agente complessante idrosolubile o loro miscele. Il termine "insolubile" è riferito rispetto all'acqua come solvente, a temperatura ambiente (20°C); il termine "reticolato" si riferisce all'esistenza di legami interpolimero, naturali o indotti per via sintetica; un esempio preferito di polimero reticolato insolubile è il polivinilpirrolidone reticolato, commercialmente noto come crosspovidone; altri esempi di polimeri di questa classe sono la sodio-carbossimetilcellulosa reticolata, l'amido reticolato, il destrano reticolato, il polistirene reticolato, la beta-ciclodestrina reticolata.

Composti preferiti della classe degli agenti complessati idrosolubili sono le ciclodestrine (quali ad esempio: alfa-, beta-, gamma-ciclodestrina e loro derivati), maltodestrine, cellulosa microcristallina. Gli agenti complessati idrosolubili possono contenere molecole di acqua di idratazione.

I carrier organici utilizzati nella presente invenzione sono caratterizzati da un'area superficiale non elevata, ad es. compresa tra 0.05 e 20 m²/g; ad esempio i CL-PVP e le ciclodestrine commercialmente disponibili rispondono perfettamente a questi requisiti, con un'area superficiale media di 0.5-2 m²/g.

La presente invenzione comprende anche l'impiego di miscele di due o più carriers organici: ad esempio le miscele di un polimero reticolato insolubile con un agente complessante idrosolubile.

Qualsiasi principio attivo di interesse farmaceutico (includendo anche miscele di due o più di essi) può essere presente nei composti

rivendicati dalla presente invenzione; sono preferiti i principi attivi scarsamente solubili in acqua, anche noti come appartenenti alla classe II del sistema di classificazione biofarmaceutico (cf. *Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, Ed. Centre for Drug Evaluation and Research, FDA, 1997): esempi di tali composti sono la nimesulide, ibuprofene, nifedipina, griseofulvina, piroxicam, progesterone, indometacina, lorazepam, etc. Come mostrato nella parte sperimentale, è stato possibile ottenere un'amorfizzazione da elevata a completa di questi prodotti (originalmente presenti allo stato cristallino con bassa solubilità) e la loro dispersione in-bulk nel carrier.

Nei composti secondo l'invenzione, il principio attivo ed il carrier sono presenti in rapporti ponderali preferibilmente compresi tra 1:0.5 e 1:20, più preferibilmente tra 1:1 e 1:10.

Il procedimento di preparazione dei composti costituisce un secondo oggetto dell'invenzione. Il procedimento comprende la miscelazione del farmaco originario (cioè il farmaco in struttura microcristallina che si intende rendere amorfo e disperdere nel carrier) con il suddetto carrier organico, seguita dal trattamento con un campo elettromagnetico oscillante, a frequenze appartenenti alla regione delle microonde, con le seguenti particolarità:

- (i) l'applicazione del campo elettromagnetico oscillante viene effettuata sulla miscela farmaco-carrier precedentemente umidificata, oppure
- (ii) l'applicazione del campo elettromagnetico oscillante viene effettuata sulla miscela farmaco-carrier posta in un contenitore

costituito da un materiale dielettrico avente capacità di accoppiamento con le microonde.

Nella prima variante (i), la miscela farmaco-carrier viene umidificata con un quantitativo opportuno di solvente, fino a formare una massa sufficientemente umettata; il solvente, generalmente acqua, viene aggiunto mediante tecniche note, ad esempio per nebulizzazione del solvente sulla miscela mantenuta in agitazione, o per semplice versamento sulla miscela e mescolamento della stessa. Il solvente viene aggiunto in una quantità compresa tra 0.1 ml/g e 5 ml/g rispetto alla miscela secca di farmaco e carrier. La miscela così preumidificata, posta in un reattore di tipo convenzionale (ad es. contenitore in vetro Pyrex), viene introdotta nel forno e quindi trattata con microonde a valori di pressione uguali o superiori a quella atmosferica, preferibilmente compresi tra 1 e 20 bar.

Nella variante (ii), la miscela farmaco-carrier viene posta in un portacampioni (reattore) realizzato interamente o parzialmente (ad esempio per almeno il 10%) con un materiale dielettrico accoppiante con le microonde, e così immessa nell'applicatore di microonde. Per "capacità di accoppiamento con le microonde" si intende il fatto che il materiale in oggetto, quando esposto alle microonde, aumenta di temperatura in proporzione alla potenza applicata; un esempio preferito di materiale avente questa proprietà è il politetrafluoroetilene caricato con grafite.

Utilizzando reattori contenenti i suddetti materiali accoppianti, l'amorfizzazione procede facilmente a pressione ambiente, senza



Handwritten signature or initials.

necessità di operare a pressione elevata, e senza la necessità di aggiungere acqua o altri umettanti; ciò non preclude tuttavia la possibilità di aggiungere acqua e/o operare sotto pressione, qualora desiderato.

In entrambe le varianti (i) e (ii), l'applicazione del campo elettromagnetico oscillante viene effettuato con microonde aventi energia compresa tra 100 W e 5000 W, per un tempo complessivo compreso tra 5 e 120 minuti. Il campo elettromagnetico oscillante può essere indifferentemente focalizzato o non focalizzato. Il campo di frequenza delle microonde applicate è generalmente compreso tra 400 MHz e 25000 MHz . L'applicazione delle microonde può avvenire in condizioni di energia costanti o variabili. Nel primo caso si imposta un valore di energia fisso (ad es. 500W), che viene mantenuto costante durante l'intero periodo del trattamento. Nel secondo caso si può effettuare una prima fase di incremento graduale di energia (ad es. per 10-25 min.) fino a che il campione raggiunge la temperatura di fusione; raggiunto tale valore, si mantiene costante l'energia somministrata (ad. es. per 10-60 min).

Al termine si sospende il trattamento, lasciando raffreddare il campione fino a temperatura ambiente, e si raccoglie il composito.

L'apparecchiatura utilizzata per l'applicazione delle microonde può essere qualsiasi applicatore di microonde che operi negli intervalli sopra descritti e che (quando desiderato) preveda la modulazione della pressione a cui è esposto il campione. Tali applicatori sono di per sé noti e già utilizzati in campo farmaceutico per svariate applicazioni, ad es.

per evaporare solventi. Sono in genere costituiti da un generatore di microonde, una guida d'onda e una camera d'applicazione; il generatore è un tubo elettronico "magnetron"; la guida d'onda è un corridoio le cui pareti metalliche, mediante un meccanismo di riflessioni multiple, trasmettono l'onda verso la camera di applicazione in cui il materiale viene esposto alle microonde. Gli applicatori sono convenientemente muniti di sistemi di gestione e controllo della potenza erogata, della temperatura del campione e della pressione cui il campione è esposto. Esempi specifici di erogatori usati nella presente invenzione sono il Prolabo "Synthewave 402" (applicatore monomodale per microonde focalizzate, freq. 2.45 GHz, potenza max. 300 W), o il Mileston "Microsynth" (applicatore multimodale per microonde non focalizzate, con camera di premiscelazione e diffusore piramidale, potenza massima 1000 W).

Rispetto a quanto consentito dalle tecniche note di amorfizzazione superficiale, l'amorfizzazione in-bulk ottenuta dalla presente invenzione permette di sfruttare in profondità l'intero volume di carrier disponibile ai fini dell'incorporazione del farmaco in forma amorfa: diventa quindi possibile incorporare nel carrier quantità di farmaco amorfo significativamente maggiori rispetto a quanto precedentemente possibile. Analogamente, a parità di contenuto di farmaco amorfizzato, è possibile ridurre il quantitativo di carrier, realizzando così formulazioni farmaceutiche a minor volume (es. compresse più piccole), con importanti vantaggi sia per quanto riguarda il risparmio di eccipiente,



l'economia di processo e di packaging, sia per la facilità di somministrazione e accettabilità da parte del paziente.

I compositi (dispersioni solide stabilizzate) ottenuti secondo la presente invenzione possono essere utilizzati direttamente come composizioni farmaceutiche e come tali somministrati al paziente, o possono venire addizionati di eccipienti e trattati secondo tecniche farmaceutiche convenzionali al fine di ottenere forme farmaceutiche adatte alle diverse esigenze di somministrazione. Ad esempio il composito può venire integrato con disintegranti, glidanti, lubrificanti, conservanti, edulcoranti, altri principi attivi, ecc. Il procedimenti di preparazione di composizioni farmaceutiche sono di per sé noti e comprendono ad esempio la granulazione, compressione, film-coating, incapsulazione, microincapsulazione, ecc.; le forme farmaceutiche in cui il composito può essere formulato includono granulati per dissoluzione estemporanea, compresse, minicompresse, capsule, microcapsule, ecc.. La presente invenzione viene ora descritta mediante i seguenti esempi applicativi, che non hanno funzione limitante.

PARTE SPERIMENTALE

Materiali e metodi

1. Principi attivi

I materiali sottoposti al trattamento con microonde sono:

- Ibuprofene, Nimesulide e Nifedipina, rappresentativi di farmaci scarsamente idrosolubili, appartenenti alla classe biofarmaceutica

II.

Le caratteristiche termiche dell'Ibuprofene sono le seguenti:

temperatura di fusione $T_f = 75.6 \text{ }^\circ\text{C}$,

entalpia di fusione $\Delta H_f = 126.6 \text{ J/g}$.

Le caratteristiche termiche della Nimesulide sono le seguenti:

temperatura di fusione $T_f = 148.9 \text{ }^\circ\text{C}$

entalpia di fusione $\Delta H_f = 111.1 \text{ J/g}$.

Le caratteristiche termiche della Nifedipina sono le seguenti:

temperatura di fusione $T_f = 172.7 \text{ }^\circ\text{C}$

entalpia di fusione $\Delta H_f = 101.4 \text{ J/g}$.

2. Carriers organici

- Crosspovidone, come polimero reticolato anfifilico insolubile.
- β -ciclodestrina, come carrier appartenente alla classe degli agenti complessanti idrosolubili.

3. Applicatori di microonde

- Applicatore monomodale "Synthewave 402" della Prolabo, operante ad una frequenza di 2.45 GHz e con una potenza massima erogabile di 300 Watt. Con questo tipo di applicatore il campo risulta essere focalizzato in un ristretto volume spaziale contenente il campione da trattare.
- Applicatore multimodale "Microsynth" della Milestone munito di camera di premiscelazione con diffusore piramidale delle microonde per ottenere un'ottimale uniformità di campo. L'applicatore opera con due magnetron a generazione continua (non pulsata) ed eroga una potenza massima di 1000 Watt.

Entrambi gli applicatori sono equipaggiati con sistemi di controllo della potenza erogata, della pressione sviluppata (fino a 20 bar) e della



A handwritten signature in dark ink, consisting of stylized, overlapping loops.

temperatura del campione. Il sistema di controllo e monitoraggio della temperatura del campione è costituito da due tipi di sensori: uno a fibra ottica e l'altro ad infrarossi (pirometro).

4. Caratterizzazione dello stato fisico del farmaco nei compositi

Il grado di dispersione del farmaco nel carrier è stato valutato mediante spettroscopia foto-elettronica a raggi X (XPS o ESCA). Questa tecnica permette di misurare quantitativamente la composizione elementare dello strato superficiale del materiale (spessore dello strato pari a 100-150 Å) e quindi l'eventuale eccesso o difetto di molecole di farmaco rispetto ad una distribuzione omogenea. La percentuale di cristallinità residua è stata calcolata utilizzando la seguente relazione:

$$\%C = \frac{(\Delta H_a * 100)}{\text{slope} * T}$$

dove %C è la cristallinità percentuale residua di farmaco, ΔH_a è l'entalpia specifica apparente di fusione, determinata mediante DSC, T è il contenuto percentuale di farmaco nel sistema e la costante "slope" rappresenta il coefficiente angolare della retta di taratura ottenuta misurando l'entalpia di fusione in miscele fisiche farmaco-carrier precostituite a contenuto noto di farmaco (come esempio vedi figura 1). Nelle seguenti esperienze (esempi 1-3) una serie di miscele farmaco-carrier è stata sottoposta al processo di amorfizzazione secondo la presente invenzione.

Esempio 1

Sono state preparate miscele fisiche omogenee di Ibuprofene con β -ciclodestrina idrata e Ibuprofene con Crosspovidone in rapporto

ponderale 1 a 9; circa 5 grammi della miscela, per ogni prova, sono stati inseriti in un reattore in vetro pirex (un materiale non accoppiante con le microonde) all'interno dell'applicatore del forno monomodale. Ad ogni miscela, opportunamente tenuta sotto agitazione mediante un agitatore meccanico in vetro pirex (operante a 3 giri al minuto), è stata aggiunta una quantità di acqua purificata pari a 1 ml per grammo di β -ciclodestrina e a 2 ml per grammo di Crosspovidone. Le miscele umide sono state quindi sottoposte a trattamento con microonde in programmata di temperatura ed a pressione atmosferica nelle condizioni operative riportate nelle tabelle 1 e 2.

Per l'irradiazione è stato utilizzato un Applicatore monomodale "Synthewave 402" della Prolabo, operante ad una frequenza di 2.45 GHz e con una potenza massima erogabile di 300 Watt.

I risultati ottenuti sono illustrati nelle due tabelle seguenti.

Tabella 1: condizioni operative di processo e valori di cristallinità residua dei composti Ibuprofene β -ciclodestrina ottenuti con l'applicatore monomodale.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (*) (%)
Beta/Ibu13	10	Da 25 °C a 90 °C in 15' & 10' a 90 °C	25	22.7
Beta/Ibu14	10	Da 25 °C a 90 °C in 15' & 20' a 90 °C	35	21.6

(*) % di cristallinità rispetto alla cristallinità del farmaco originale (=100%).

Tabella 2: condizioni operative di processo e valori di cristallinità residua dei compositi Ibuprofene Crosspovidone ottenuti con l'applicatore monomodale.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Ibu01	10	Da 25 °C a 90 °C in 15' & 10' a 90 °C	25	0.0
PVP/Ibu02	10	Da 25 °C a 80 °C in 15' & 15' a 90 °C	30	0.0

Lo stesso approccio è stato utilizzato con un 'farmaco avente caratteristiche termiche differenti dal precedente (Nimesulide, $T_f = 148.9$ °C; $\Delta H_f = 111.1$ J/g). Le variazioni di metodo avvenute e i dati di cristallinità sono riportati nelle tabelle 3 e 4.

Tabella 3: condizioni operative di processo e valori di cristallinità residua dei compositi Nimesulide β -ciclodestrina ottenuti con l'applicatore monomodale.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
Beta/Nim01	10	Da 25 °C a 160 °C in 20' & 10' a 160 °C	30	32.0
Beta/Nim03	10	Da 25 °C a 160 °C in 20' & 20' a 160 °C	40	40.7

Tabella 4: condizioni operative di processo e valori di cristallinità residua dei compositi Nimesulide Crosspovidone ottenuti con l'applicatore monomodale.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Nim01	10	Da 25 °C a 150 °C in 20' & 10' a 150 °C	30	45.4
PVP/Nim02	10	Da 25 °C a 150 °C in 20' & 10' a 150 °C	30	39.4
PVP/Nim03	16.7	Da 25 °C a 100 °C in 15' & 15' a 100 °C	30	38.0
PVP/Nim04	16.7	Da 25 °C a 100 °C in 15' & 30' a 100 °C	45	36.6

Lo stesso processo è stato impiegato con la Nifedipina, utilizzando l'applicatore multimodale "Microsynth". I parametri di processo e le caratteristiche di cristallinità sono riportati in tabella 5.

Tabella 5: condizioni operative di processo e valore di cristallinità residua del composto Nifedipina Crosspovidone ottenuto con l'applicatore multimodale.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Nif02	16.7	Da 25 °C a 175 °C in 15' & 10' a 175 °C	35	0.0

Le basse o nulle percentuali di cristallinità residua osservate negli esempi mostrati dimostrano il raggiungimento di elevati gradi di amorfizzazione. In particolare, nel caso dell'ibuprofene e della nifedipina, si sono ottenuti compositi caratterizzati da un'amorfizzazione completa



Handwritten signature or mark.

del farmaco (0% cristallinità residua).

Per quanto riguarda il grado di distribuzione del farmaco nel carrier, i seguenti dati dimostrano che si è ottenuta una dispersione massiva (in-bulk) del farmaco amorfizzato, cioè non solo sulla superficie delle particelle di carrier, ma anche in profondità nelle stesse:

considerato che il rapporto ponderale farmaco/polimero utilizzato nelle precedenti esperienze è pari a 1:5, (PVP/Nim 04) il bilancio di massa del composito è:

$$M_T = M_{DC} + M_{DA} + M_C$$

dove: M_{DC} rappresenta la massa del farmaco cristallino nel composito, M_{DA} la massa del farmaco amorfo, M_C la massa del carrier e M_T la massa totale.

Per l'esempio riportato sarà:

$$M_{DC} = 206.4mg * 0.366 = 75.5 ,$$

$$M_{DA} = 206.4mg - 75.5mg = 130.9 ,$$

$$M_C = 1028.9mg \text{ e } M_T = 1235.4mg .$$

Poiché il PVP-CL utilizzato ha un'area superficiale specifica di 4.5 m²/g (valore determinato sperimentalmente mediante isoterma di adsorbimento B.E.T.) la frazione ponderale contenuta nel composito ha uno sviluppo superficiale totale pari a 4.5 * 0.833= 3.75 m²/g.

Ragionevolmente, le molecole di farmaco che possono essere stabilizzate in forma amorfa sulla superficie del carrier costituiscono un monostrato molecolare interagente con la stessa superficie.

La molecola di farmaco potrà interagire con le molecole di polivinilpirrolidone, che si affacciano alla superficie del carrier, con

interazioni di carattere sia idrofobico sia idrofilico (ricordiamo la natura anfifilico del polimero utilizzato); stimando lo sviluppo superficiale molecolare della nimesulide, caratterizzato da queste due interazioni, si può calcolare l'area occupata da una singola molecola interagente con la superficie.

Utilizzando la struttura molecolare tridimensionale della nimesulide, minimizzata con algoritmi sia di meccanica molecolare (MMFF force field) sia semiempirici (AM1) con il software "Spartan 02", si possono calcolare i due descrittori molecolari interessati (area superficiale molecolare con caratteristiche idrofobiche ed area superficiale molecolare con caratteristiche idrofiliche). La misura di questi descrittori è stata effettuata con il software di predizione molecolare "QikProp" ed ha fornito i seguenti valori:

area superficiale molecolare idrofobica = 0.9 nm^2

area superficiale molecolare idrofilica = 1.75 nm^2

Considerando i due contributi, la superficie ricoperta da una singola molecola di nimesulide risulta pari a 2.65 nm^2 .

La quantità di molecole necessarie a costituire un monostrato amorfo sulla superficie del carrier sarà data da $3.75 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1} / 2.65 \cdot 10^{-18} \text{ m}^2 = 140.7 \cdot 10^{16}$ molecole, cioè 0.721 mg di nimesulide. Riscrivendo l'equazione di bilancio con questo valore per M_{DA} , si ottiene un valore di $M_{DC} = 205.7 \text{ mg}$ pari al 99.6% di cristallinità.

Pertanto, si può concludere che l'eccesso di farmaco amorfo riscontrato nella preparazione PVPNIM04 si trova disperso in larga misura all'interno (in-bulk) delle particelle di carrier.



Esempio 2

Sono state preparate miscele fisiche omogenee di Nimesulide con Crosspovidone e β -ciclodestrina in rapporto ponderale 1 a 2 e 1 a 5, miscele fisiche di Nifedipina con Crosspovidone 1 a 5 (p/p); circa 5 grammi della miscela, per ogni prova, sono stati inseriti in un contenitore di PTFE caricato con grafite e quindi posti nella camera di applicazione di un forno multimodale "Microsynth" (Milestone). Inoltre, è stata preparata una miscela Ibuprofene β -ciclodestrina 1 a 9 e trattata nello stesso forno, impostando la potenza del forno ad un valore fisso e costante, per il tempo di trattamento, pari a 600 Watt. Non è stata aggiunta acqua e l'ambiente di reazione è stato mantenuto a pressione ambiente (1 atm).

Le condizioni di processo e le caratteristiche fisiche dei compositi ottenuti sono riportate in tabella 6.

Tabella 6: condizioni operative di processo e valori di cristallinità residua dei composti Nimesulide β -ciclodestrina, Ibuprofene β -ciclodestrina, Nimesulide Crosspovidone e Nifedipina Crosspovidone ottenuti con l'applicatore multimodale.

Campione	(p/p) ^a	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Nim05	1 a 2	Da 25 °C a 150 °C in 10' & 20' a 150 °C	30	27.3
PVP/Nif04	1 a 5	Da 25 °C a 175 °C in 15' & 10' a 175 °C	25	1.0
Betalbu15	1 a 9	-	5	23.8
Betalbu16	1 a 9	-	3	38.4

(a) = rapporto ponderale tra farmaco e carrier

I valori di cristallinità residua indicano anche in questo caso un elevato grado di amorfizzazione del farmaco. La distribuzione in-bulk del farmaco è stata confermata con i metodi sopra descritti.

Esempio 3

E' stata preparata una miscela di Nimesulide/Crosspovidone in rapporto ponderale 1 a 5; circa 6 grammi della miscela sono stati inseriti nel reattore dell'applicatore multimodale. Alla miscela sono stati aggiunti circa 10 ml di acqua purificata. La miscela così umidificata è stata sottoposta a trattamento con microonde in programmata di temperatura ed a pressione crescente secondo il diagramma di fase dell'acqua (a volume costante): da 1 bar (a T=25 °C) fino a 5 bar (a T=155 °C).



Handwritten signature or mark.

Le condizioni di processo e la cristallinità residua ottenuta sono riportati nella seguente tabella 7:

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Nim07	16.7	Da 25 °C a 155 °C in 10' & 10' a 155 °C e P=5 bar	25	45.0

Esempio 4 (riferimento)

Per verificare la criticità dei trattamenti impiegati nella presente invenzione, sono state preparate miscele fisiche Nimesulide-Crosspovidone e Nifedipina-Crosspovidone in rapporto ponderale 1 a 5; circa 2 grammi di miscela sono stati introdotti in un reattore comune (in vetro Pyrex) all'interno di un applicatore monomodale. Diversamente da quanto richiesto nella presente invenzione, non è stata aggiunta acqua, ed il reattore utilizzato non è a base di materiale dielettrico accoppiante con le microonde. Le miscele così ottenute sono state successivamente sottoposte a trattamento con microonde in programmata di temperatura ed a pressione ridotta ($0.1 \cdot 10^5$ Pa) nelle condizioni operative riportate in tabella 8.

Tabella 8: condizioni operative e valori di cristallinità residua dei compositi Nifedipina Crosspovidone e Nimesulide Crosspovidone.

Campione	Contenuto di farmaco (%)	Programmata della Temperatura	Tempo Totale (minuti)	Cristallinità Residua (%)
PVP/Nim06	16.7	Da 25 °C a 150 °C in 10' & 15' a 150 °C	25	96.0
PVP/Nif01	16.7	Da 25 °C a 150 °C in 10' & 15' a 150 °C	25	97.5

Come evidente dai dati di % cristallinità residua (96-97%), il trattamento non è stato in grado di ottenere alcuna amorfizzazione: il farmaco mantiene la propria cristallinità sostanzialmente inalterata. Questi dati dimostrano che, in assenza delle condizioni caratterizzanti il processo dell'invenzione, in particolare l'umidificazione della miscela farmaco-carrier, o l'impiego di reattori in materiale accoppiante con le microonde, non è possibile ottenere alcuna dispersione di farmaco amorfizzato. Nella figure 2 e 3 si mostrano i profili di temperatura dei due campioni di riferimento durante il ciclo di trattamento: come evidente dalle figure, entrambe le miscele trattate non presentano incrementi di temperatura significativi tali da indurre transizioni solido-liquido nei farmaci cristallini, anche utilizzando la massima potenza dell'applicatore impiegato; ciò conferma ulteriormente l'assenza di amorfizzazione di farmaco in queste condizioni sperimentali.

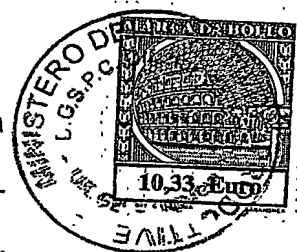


RIVENDICAZIONI

1. Composito contenente un principio attivo disperso in un carrier organico, caratterizzato dal fatto che il principio attivo è disperso massivamente (in-bulk) nel composito, ed è presente in forma amorfa in un quantitativo superiore o uguale al 50 % in peso, rispetto al totale di farmaco presente nel composito.
2. Composito secondo la rivendicazione 1, in cui il principio attivo e il carrier sono presenti in rapporti ponderali compresi tra 1:0.5 e 1:20.
3. Composito secondo la rivendicazione 2, in cui il principio attivo e il carrier sono presenti in rapporti ponderali compresi tra 1:1 e 1:10.
4. Composito secondo le rivendicazioni 1-3, in cui il carrier organico è scelto tra un polimero reticolato insolubile, un agente complessante idrosolubile, o loro miscele.
5. Composito secondo la rivendicazione 4, in cui il polimero reticolato insolubile è scelto tra polivinilpirrolidone reticolato, sodio carbossimetilcellulosa reticolata, amido reticolato, destano reticolato, polistirene reticolato, β -ciclodestrina reticolata.
6. Composito secondo la rivendicazione 4, in cui l'agente complessante idrosolubile è scelto tra alfa-coclodestrina, beta-ciclodestrina, gamma-ciclodestrina, loro derivati, maltodestrine, cellulosa microcristallina.
7. Composito secondo le rivendicazioni 1-6, in cui detto carrier organico ha un'area superficiale compresa tra 0.05 m²/g e 20 m²/g.
8. Composito secondo le rivendicazioni 1-7, in cui detto principio attivo è un principio attivo scarsamente solubile in acqua.



9. Composito secondo la rivendicazione 8, in cui detto principio attivo è scelto tra nimesulide, ibuprofene, nifedipina, griseofulvina, piroxicam, progesterone, lorazepam.
10. Composito come descritto nelle rivendicazioni 1-9, per uso in terapia.
11. Composizione farmaceutica contenente il composito descritto nelle rivendicazioni 1-9, eventualmente associato con eccipienti farmaceuticamente accettabili.
12. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 11, formulata come granulato, compressa, minicompressa, capsula, microcapsula.
13. Procedimento per la preparazione del composito descritto nelle rivendicazioni 1-9, comprendente i seguenti passaggi:
- a. formare una miscela umida di detto farmaco e detto carrier organico;
 - b. irradiare la miscela ottenuta in a., con microonde a pressione uguale o superiore a quella atmosferica.
14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui detta miscela umida viene formata aggiungendo acqua al composito carrier-principio attivo in una quantità compresa tra 0.1 ml/g e 5 ml/g rispetto alla miscela secca di composito .
15. Procedimento secondo le rivendicazioni 13-14, in cui la pressione alla quale si effettua l'irradiazione è compresa tra 1 e 20 bar.
16. Procedimento secondo le rivendicazioni 13-15, in cui l'irradiazione con microonde viene effettuato nel campo di energia compreso tra 100 W e 5000 W per un tempo complessivo compreso tra 5 e 120 minuti.




17.Procedimento per la preparazione del composito descritto nelle rivendicazioni 1-9, comprendente i seguenti passaggi:

- a. miscelare tra loro detto farmaco e detto carrier organico;
- b. alloggiare la miscela ottenuta in a. in un contenitore costituito da un materiale dielettrico avente capacità di accoppiamento con le microonde;
- c. irradiare con microonde il contenitore contenente detta miscela.

18.Procedimento secondo la rivendicazione 17, in cui detto materiale dielettrico è costituito da politetrafluoroetilene caricato con grafite.

19.Procedimento secondo le rivendicazioni 17-18, in cui l'irradiazione con microonde viene effettuato nel campo di energia compreso tra 100 W e 5000 W, per un tempo complessivo compreso tra 5 e 120 minuti.

20.Composito ottenibile mediante il processo descritto nelle rivendicazioni 13-19.

(GER/pd) 

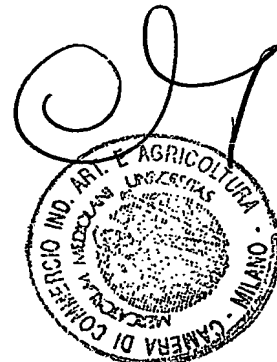
Milano, lì 23 Dicembre 2002

p. EURAND INTERNATIONAL S.p.A.

Il Mandatario

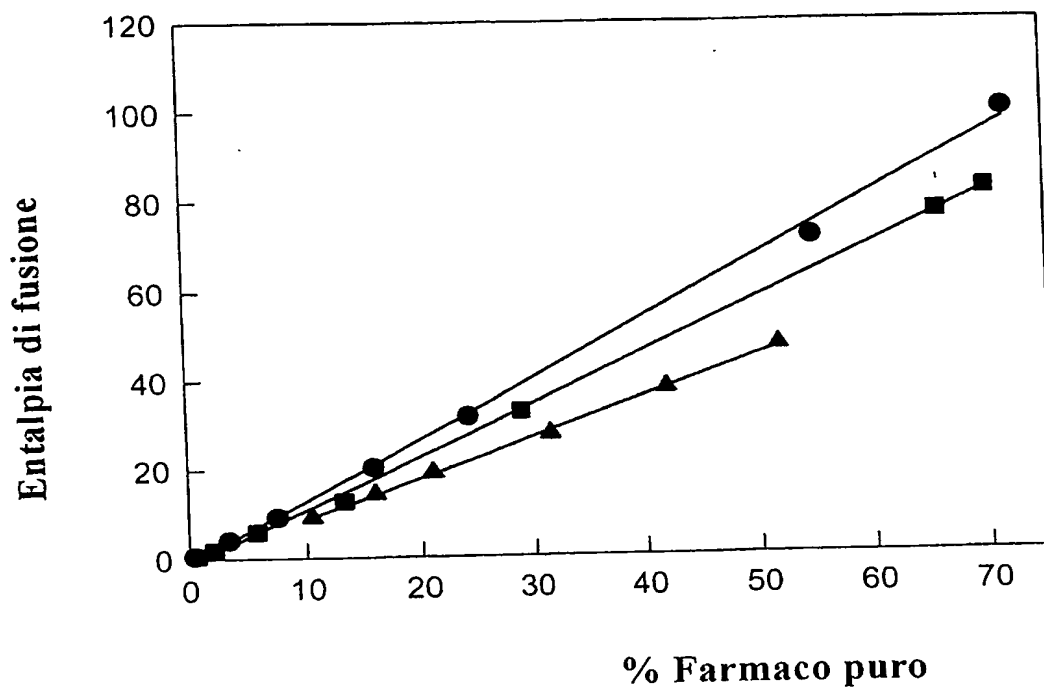

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



Chin

FIGURA 1



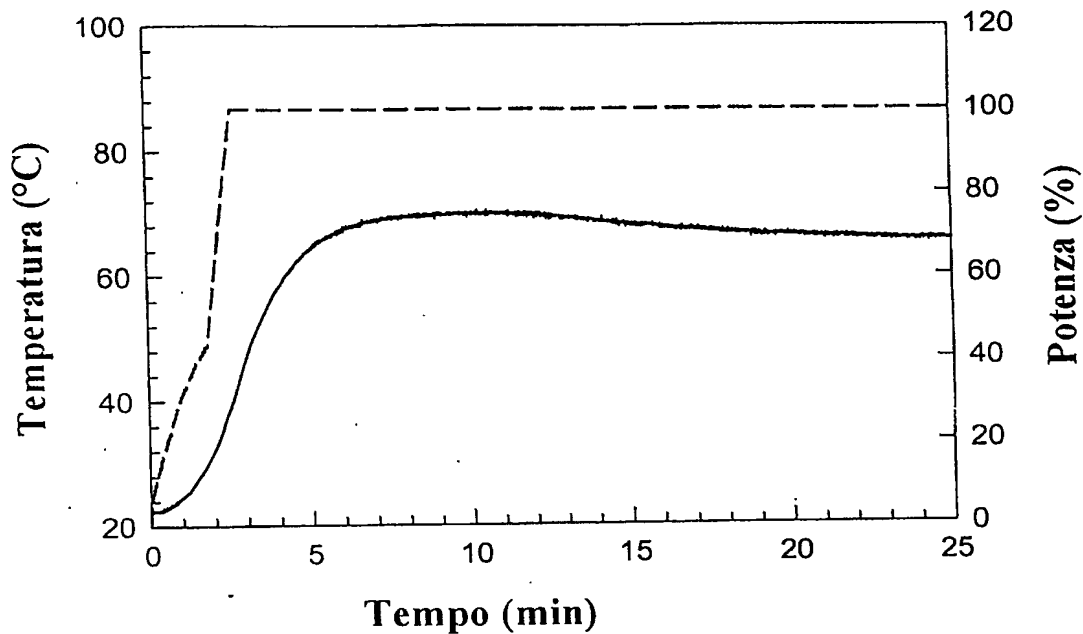
MI 2002 A 0 0 2 7 4 8



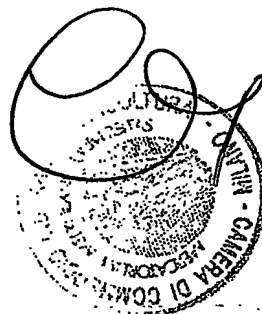
SD

[Handwritten signature]

FIGURA 2



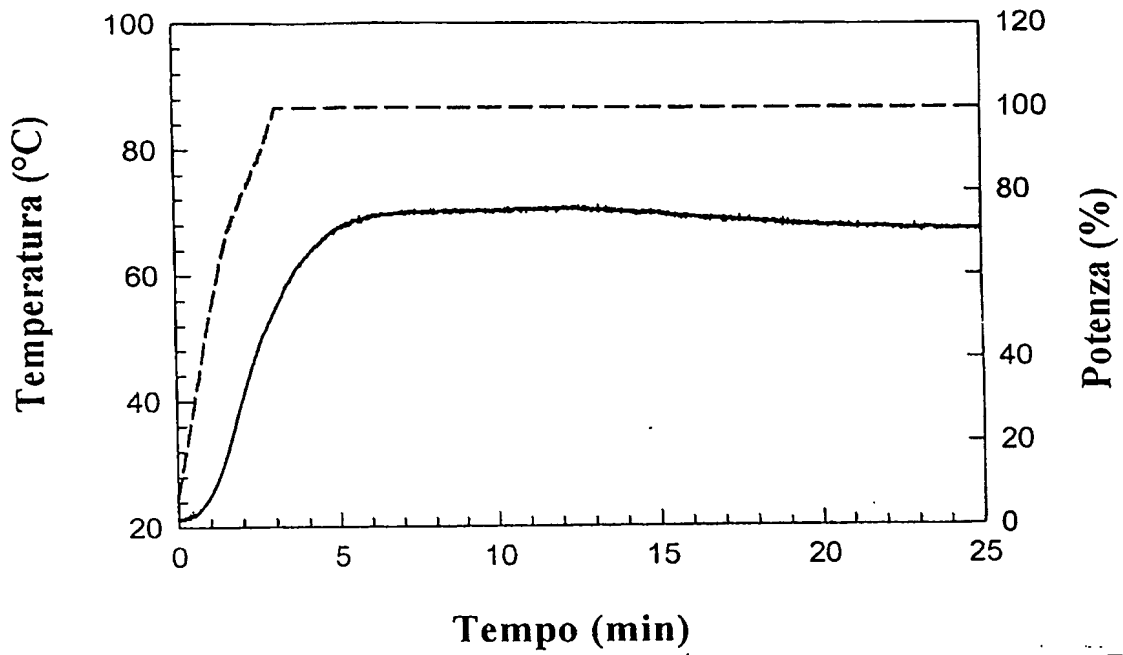
2002A 002748



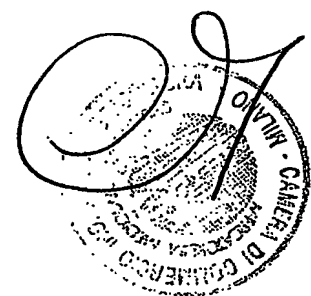
[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

FIGURA 3



MI 2002A 002748



[Handwritten signature]